



Review Article

Malignant Hyperthermia and Gene Polymorphisms Related to Inhaled Anesthesia Drug Response

Vu Thi Thu Hang¹, Nguyen Thi Thuy Mau¹, Nguyen Tran Thuy²,
Le Ngoc Thanh^{1,2}, Pham Thi Hong Nhung¹, Dinh Doan Long¹,
Nguyen Thi Thu Hoai^{1,3}, Vu Thi Thom^{1,*}

¹*VNU School of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University, Hanoi,
144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

²*E hospital, 89 Tran Cung, Nghia Tan, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

³*Vietnam National Heart Institute, Bach Mai Hospital, 78 Giai Phong, Dong Da, Hanoi, Vietnam*

Received 20 February 2020

Revised 24 February 2020; Accepted 20 March 2020

Abstract: Malignant hyperthermia (MH) is a clinical response in a patient who is sensitive to inhaled anesthesia drug, which can lead to sudden death. There have been a number of studies, which show that malignant hyperthermia is strongly related to genetic background of patients, including *RYR1*, *CACNA1S* or *STAC3* gene polymorphisms. With the development of high technology like next generation sequencing, scientists have found that from 37% to 86% of MH cases have *RYR1* mutations and approximately 1% of those have *CACNA1S* mutations. Therefore, gene analysis testing is recommended for diagnosing patient with MH medical history or MH patient's relations.

Keywords: Malignant hyperthermia, inhaled anesthesia, *RYR1*, *CACNA1S*, *STAC3*.

* Corresponding author.

E-mail address: thomtbk5@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4209>



Tăng thân nhiệt ác tính và các gen đáp ứng thuốc liên quan

Vũ Thị Thu Hằng¹, Nguyễn Thị Thúy Mậu¹, Nguyễn Trần Thủy²,
Lê Ngọc Thành^{1,2}, Phạm Thị Hồng Nhung¹, Đinh Đoàn Long¹,
Nguyễn Thị Thu Hoài^{1,3}, Vũ Thị Thơm^{1,*}

¹Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện E, 89 Trần Cung, Nghĩa Tân, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

³Viện tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai, 78 Giải Phóng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 20 tháng 02 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 24 tháng 02 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 3 năm 2020

Tóm tắt: Tăng thân nhiệt ác tính (TTNAT) là một trong những phản ứng hiếm gặp xảy ra ở những người nhạy cảm với thuốc gây mê đường hô hấp và/hoặc thuốc giãn cơ, có thể dẫn đến tử vong. Hiện nay, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra có mối liên hệ giữa các biến thể trong một số gen liên quan tới TTNAT. Cùng với sự tiến bộ của công nghệ giải trình tự gen, các nhà khoa học đã công bố ba gen có liên quan đến TTNAT, ứng dụng trong tư vấn chẩn đoán và điều trị. Các gen *RYR1*, *CACNA1S* và *STAC3* lần lượt được giải trình tự và đưa ra các biến thể có liên quan đến TTNAT. Trong đó, khoảng 37-86% các trường hợp được báo cáo mang đột biến trong gen *RYR1*, khoảng 1% mang đột biến trong gen *CACNA1S*. Đột biến trong gen *STAC3* được xác định có liên quan đến bệnh nhược cơ bẩm sinh. Phân tích các gen này được các nhà nghiên cứu khuyến cáo nên được đưa vào công việc chẩn đoán ở bệnh nhân thuộc bất kì dân tộc nào có biểu hiện TTNAT, đặc biệt nếu có báo cáo về tiền sử TTNAT của gia đình.

Từ khóa: Phản ứng tăng thân nhiệt ác tính, thuốc gây mê đường hô hấp, *RYR1*, *CACNA1S*, *STAC3*.

1. Giới thiệu

Thuốc gây mê đường hô hấp là một loại thuốc cơ bản được sử dụng trong gây mê hiện đại, trong gây mê phẫu thuật và giảm đau [1,2]. Các thuốc gây mê đường hô hấp halogen được kể đến như halothane, enflurane, isoflurane,

sevoflurane và desflurane. Hầu hết các thuốc này đều có tác dụng mạnh với chỉ số điều trị dao động từ 2 đến 4, chính vì vậy, việc sử dụng chúng đòi hỏi kiến thức về tính chất hóa lý, dược động học và tác dụng của chúng trên các hệ thống khác nhau để ngăn ngừa tác dụng phụ. Các tác dụng phụ có thể xảy ra trên hệ thần kinh trung ương,

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: thomtbk5@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4209>

hệ hô hấp, tim mạch, tác động trên cơ, gây ra nhiều hội chứng bệnh lý khác nhau, trong đó có Tăng thân nhiệt ác tính – một tác dụng phụ rất hiếm gặp trên gây mê toàn thân [1].

Tăng thân nhiệt ác tính là một rối loạn gen liên quan đến thuốc (pharmacogenetic) của hệ cơ xương liên quan đến tăng chuyển hóa mất kiểm soát, có thể gây tử vong, xuất hiện ở những người nhạy cảm với một số thuốc gây mê đường hô hấp và thuốc giãn cơ nhất định [3,4]. Thuốc gây mê đường hô hấp halogen và suxamethonium làm giãn cơ gây ra phản ứng *TTNAT*, dẫn đến tăng tốc độ chuyển hóa cơ và hoạt động co bóp tạo ra nhiệt, từ đó thiếu oxy máu, nhiễm toan chuyển hóa, tiêu cơ vân và tăng nhiệt độ cơ thể nhanh chóng [5]. Phản ứng *TTNAT* hiếm xảy ra với tỉ lệ dao động từ 1:100000 – 1:250000, tuy nhiên, tỉ lệ mắc các bất thường về mặt di truyền là một trong 400 cá thể [4]. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng phản ứng này liên quan đến các biến thể gây bệnh trong gen *CACNAIS*, *RYR1* hoặc *STAC3*, được xác định bằng các xét nghiệm di truyền phân tử với công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới [6, 7]. Từ đó cho phép sàng lọc nhanh chóng và hiệu quả các nhóm bệnh nhân cho các biến thể liên quan đến *TTNAT* đồng thời làm cơ sở cho chẩn đoán [6].

Khoảng 37 – 86% trong tổng số các trường hợp *TTNAT* được báo cáo có liên quan đến đột biến trong gen *RYR1* [8]. Gen thứ hai chứa các biến thể gây bệnh liên quan đến *TTNAT* là *CACNAIS*, chiếm khoảng 1% trường hợp được báo cáo [9]. Đột biến trong gen *STAC3* được xác định có liên quan đến bệnh nhược cơ bẩm sinh [10]. Hiện tại, trong các gen đáp ứng liên quan đến thuốc được báo cáo, hơn 200 biến thể *RYR1* được tìm thấy cùng với phản ứng *TTNAT*, nhưng chỉ có 35 biến thể *RYR1* và 2 biến thể *CACNAIS* được công nhận là đủ đặc điểm chức năng (www.emhg.org) để sử dụng trong xét nghiệm di truyền chẩn đoán cho *TTNAT* [7].

Mục đích của bài viết được thực hiện nhằm giúp người đọc có cái nhìn tổng quan về phản ứng *TTNAT* gây ra bởi thuốc gây mê đường hô hấp và/hoặc thuốc giãn cơ và các gen đáp ứng thuốc liên quan.

2. Sinh lý bệnh của tăng thân nhiệt ác tính

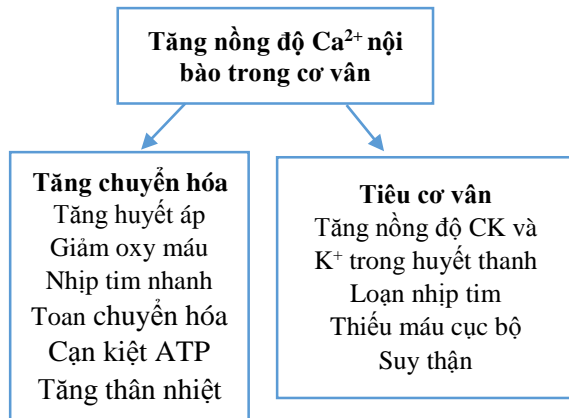
Cơ chế bệnh sinh trong *TTNAT* liên quan đến rối loạn vận chuyển Ca^{2+} , dẫn đến sự tăng cấp tính nồng độ Ca^{2+} nội bào cơ vân mà nguyên nhân chính là do chức năng bất thường của cặp kích thích – co cơ (excitation – contraction) (EC). Thành phần thứ nhất của phức hợp EC là hệ thống ống T, màng của hệ thống ống T có Dihydropyridin Receptor (DHPR) nhạy cảm với sự thay đổi điện thế của màng bao cơ và được mã hóa bởi gen *CACNAIS*. Các DHPR có cấu trúc giống với kênh Canxi loại L, nhưng không có chức năng như kênh Canxi mà hoạt động như 1 bộ phận nhận cảm điện thế. Thành phần còn lại của phức hợp EC là màng lưới nội chất của tế bào cơ có chứa kênh phóng thích Canxi của võng nội bào, chính là các Ryanodine Receptor (RyR1) được mã hóa bởi gen *RYR1*. Khi điện thế động truyền đến bộ phận cảm điện thế của ống T (DHPR) sẽ gây ra thay đổi hình dạng của DHPR. Hiện tượng này sẽ đưa đến sự thay đổi hình dạng của RyR1, Ca^{2+} từ võng nội bào đổ vào bào tương cơ vân theo sự chênh lệch nồng độ [11-13].

Bệnh lý kênh Ca^{2+} , tiểu đơn vị Alpha 1 *CACNA1* là bộ phận nhận cảm điện thế tương tác với RyR1 gây ra kích thích – co cơ (EC) [9]. Trong giai đoạn đầu của *TTNAT*, sự tăng phóng thích Ca^{2+} được bù trừ bằng cách tăng bắt lại canxi nhằm duy trì cân bằng nội môi. Tuy nhiên, một trong các cơ chế của sự bắt lại này phụ thuộc vào ATP. Sự suy giảm nhanh chóng ATP dẫn đến sự gia tăng chuyển hóa glucose, tăng tiêu thụ oxygen, tăng sản sinh carbon dioxide làm tăng thân nhiệt và kích thích tim – hô hấp. Khi không kiểm soát được sự phóng thích Ca^{2+} thì nồng độ Ca^{2+} nội bào tăng dẫn đến sự hoạt hóa các sợi cơ và sự co cơ. Sự gắn kết liên tục actin và myosin trong cơ cơ cần sự thoái giáng ATP dẫn đến chuyển hóa tăng, nhiệt sinh ra càng nhiều, dẫn đến sự co cơ càng tăng, tăng ly giải cơ vân. Hậu quả của ly giải cơ vân dẫn đến tăng kali máu gặp trong loạn nhịp tim, tăng myoglobin gặp trong suy thận cấp [14].

3. Biểu hiện lâm sàng, chẩn đoán và điều trị tăng thân nhiệt ác tính

3.1. Biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán

TTNAT có thể xảy ra bất cứ thời điểm nào trong quá trình gây mê, hoặc trong vòng 1 giờ hay lâu hơn sau khi chấm dứt quá trình gây mê. Nếu succinylcholine được sử dụng trong quá trình gây mê thì các biểu hiện lâm sàng diễn ra nhanh chóng hơn, nhịp tim nhanh, tăng nồng độ CO_2 cuối thì thở ra (ETCO_2), tăng huyết áp, tăng nhiệt độ rõ rệt và rối loạn nhịp tim diễn ra trong vòng 5 đến 10 phút.



Hình 1. Biểu hiện lâm sàng đặc trưng của bệnh *TTNAT* [3].

Trong hầu hết các trường hợp, các biểu hiện đầu tiên của *TTNAT* thường xảy ra trong phòng mổ. Dấu hiệu ban đầu điển hình thường là ETCO_2 tăng, nhịp tim nhanh, sau đó huyết áp có thể tăng thường liên quan đến rối loạn nhịp thất gây ra bởi kích thích hệ thống thần kinh giao cảm từ việc tăng nồng độ CO_2 trong máu, nhiễm toan chuyển hóa. Sau đó, bệnh nhân có biểu hiện cứng cơ, tăng trương lực cơ và nhiệt độ cơ thể có thể tăng 1-2⁰ cứ sau 5 phút. Đôi khi ở một số bệnh nhân có biểu hiện suy thận (myoglobin niệu) và đông máu nội mạch lan tỏa [15,16]. Một số rối loạn trên lâm sàng phổ biến được tổng kết trong Hình 1.

Việc chẩn đoán *TTNAT* được dựa trên các biểu hiện lâm sàng hoặc các thử nghiệm trong

phòng thí nghiệm. Những đặc trưng quan trọng trong chẩn đoán *TTNAT* là sự gia tăng không giải thích được của nồng độ ETCO_2 , cứng cơ, nhịp tim nhanh, toan chuyển hóa, tăng thân nhiệt và tăng kali máu. Sự thay đổi trong thứ tự và thời điểm xuất hiện các biểu hiện lâm sàng cho chẩn đoán lâm sàng khó khăn hơn [4].

Thang điểm lâm sàng.

Thang điểm lâm sàng được xây dựng bởi Larach và cộng sự để hỗ trợ cho chẩn đoán lâm sàng. Các yếu tố được liệt kê trong Bảng 1. Mỗi yếu tố được cho một số điểm khác nhau. Tuy nhiên, thang điểm thiếu độ nhạy do không phải yếu tố nào cũng được kiểm tra trong mỗi ca bệnh [4]. Tổng cộng 50 điểm hầu như chắc chắn là *TTNAT*, tổng cộng từ 35-49 thì rất có thể là *TTNAT*.

Phương pháp chẩn đoán trong phòng thí nghiệm. Thử nghiệm co rút.

Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán *TTNAT* hiện nay là thí nghiệm co rút *in vitro*, dựa vào sự co rút của các sợi cơ trong sự xuất hiện của halothane hoặc caffeine. Hai dạng của thí nghiệm này đã được phát triển là IVCT do Hội tăng thân nhiệt ác tính châu Âu (EMHG) và CHCT do Hội tăng thân nhiệt ác tính Bắc Mỹ (NAMHG). Theo protocol của EMHG, một người được cho là nhạy cảm với *TTNAT* khi cả kết quả của thí nghiệm với halothane và caffeine đều dương tính. Một người được cho là không nhạy cảm với *TTNAT* khi kết quả của cả 2 thí nghiệm đều âm tính. Một người cũng được chẩn đoán là nhạy cảm với *TTNAT* khi kết quả của 1 trong 2 thí nghiệm là dương tính và được biểu thị là MHS(h) hoặc MHS(c). Protocol của NAMHG cũng tương tự nhưng có sự khác biệt ở nồng độ sử dụng và một số thông số. Protocol của EMHG đạt độ nhạy 99% và độ đặc hiệu 94%; trong khi của NAMHG lần lượt là 97% và 78%. Độ đặc hiệu của thí nghiệm này có thể bị ảnh hưởng bởi các rối loạn thần kinh cơ không liên quan đến *TTNAT* [4].

IVCT rất đắt đỏ, chỉ được thực hiện ở các trung tâm thử nghiệm chuyên biệt và có thể thu được kết quả dương tính giả hoặc âm tính giả [4].

Bảng 1. Các tiêu chí được dùng trong thang điểm lâm sàng cho bệnh *TTNAT* [17].

Quá trình	Biểu hiện	Điểm
1. Độ cứng	a. Cứng cơ tổng quát (không có rung mình do hạ thân nhiệt, trong hoặc ngay sau khi dùng thuốc gây mê dạng hít)	15
	b. Co thắt Masseter ngay sau khi dùng succinylcholine	15
2. Suy nhược cơ bắp	a. Tăng CK > 20,000 IU sau khi dùng thuốc mê có succinylcholine	15
	b. Tăng CK > 10,000 IU sau khi dùng thuốc mê không có succinylcholine	15
	c. Nước tiểu màu cola trong giai đoạn phẫu thuật	10
	d. Myoglobin trong nước tiểu > 60 µg/L	5
	e. Myoglobin huyết thanh > 170 µg/L	5
	f. K ⁺ trong máu /huyết tương/huyết thanh > 6 mEq/L (không có suy thận)	3
3. Nhiễm toan hô hấp	a. PET _{CO2} > 55 mmHg với sự lọc máu bằng dưỡng khí được kiểm soát tốt	15
	b. Pa _{CO2} động mạch > 60 mmHg với sự lọc máu bằng dưỡng khí được kiểm soát tốt	15
	c. PET _{CO2} > 60 mmHg với sự lọc máu bằng dưỡng khí tự phát	15
	d. Pa _{CO2} động mạch > 65 mmHg với sự lọc máu bằng dưỡng khí tự phát	15
	e. Tăng CO ₂ máu bất thường	15
	f. Thở nhanh bất thường	10
4. Tăng thân nhiệt	a. Tăng thân nhiệt nhanh bất thường	15
	b. Tăng thân nhiệt bất thường > 38.8 °C (101.8 °F) trong giai đoạn phẫu thuật	10
5. Liên quan tim	a. Nhịp xoang nhanh bất thường	3
	b. Nhịp tim nhanh hoặc rung tâm thất	3

Xét nghiệm di truyền phân tử. Giải trình tự DNA mang đến phương án thay thế cho IVCT, chỉ yêu cầu mẫu máu. Trong khi giải trình tự DNA truyền thống tốn nhiều thời

gian và công sức, sự xuất hiện của giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) cung cấp một công cụ nhanh, năng suất cao với chi phí hiệu quả cho chẩn đoán và tìm kiếm các biến thể [4].

Bảng 2. Xét nghiệm di truyền phân tử dùng trong chẩn đoán *TTNAT* [3]

Gen	Tỷ lệ <i>TTNAT</i> được quy cho các biến thể gây bệnh trong gen	Tỷ lệ các biến thể gây bệnh được phát hiện bằng phương pháp	
		Phân tích trình tự	Phân tích sự xóa/sao chép gen đích
<i>CACNA1S</i>	~1%	~100%	Chưa biết
<i>RYR1</i>	50%-60%	~100%	2 họ
<i>STAC3</i>	<1%	~100%	Chưa biết
Chưa biết	Tới 40%	Chưa có dữ liệu	

3.2. Điều trị tăng thân nhiệt ác tính

Bảng 3. Điều trị nguyên nhân và điều trị triệu chứng trong đợt *TTNAT* cấp [6, 18]

Điều trị nguyên nhân	Điều trị triệu chứng
Dùng tác nhân gây <i>TTNAT</i> , ngắt kết nối với máy hóa hơi.	Thông báo cho bác sĩ phẫu thuật để kết thúc phẫu thuật càng sớm càng tốt. Nếu phẫu thuật không thể dừng lại, sử dụng gây mê đường tĩnh mạch.
Tăng thể tích hô hấp mỗi phút 2-4 lần với oxy 100% ở luồng khí cao nhất.	Ổn định huyết động học và bắt đầu liệu pháp chống loạn nhịp tim nếu cần thiết.
Bắt đầu sử dụng dantrolene 2.5 mg/kg.	Hạ nhiệt bên trong và bên ngoài.
Tiếp tục gây mê với thuốc không có tác nhân gây <i>TTNAT</i> .	Mở rộng theo dõi huyết động, chèn động mạch và tĩnh mạch chủ nếu cần.
Tiếp tục sử dụng dantrolene sau 5 đến 10 phút cho tới khi trạng thái lâm sàng ổn định.	Điều trị toan chuyển hóa, sử dụng thuốc lợi tiểu bắt buộc.

4. Một số gen đáp ứng liên quan đến thuốc gây tăng thân nhiệt ác tính

4.1. Gene *RYR1*

Gen *RYR1* là gen mã hóa thụ thể ryanodine – kênh giải phóng Ca^{2+} của lưới cơ tương trong cơ vân. Đây được cho là gen chính liên quan đến *TTNAT* với 189 biến thể được xác định (www.emhg.org truy cập lần cuối ngày 31 tháng 12 năm 2016) [7, 14]. Gen *RYR1* đã được giải trình tự và nhân bản vào năm 1990, gen này nằm trên nhiễm sắc thể 19q13.2, chứa 106 exon và mã hóa cho một protein dài 5038 axit amin [19, 20]. Khoảng 34 – 86% trong các trường hợp *TTNAT* được báo cáo các biến thể gây bệnh của gen này [8]. Đây là một gen lớn với nhiều biến thể có liên quan đến tính nhạy cảm với *TTNAT*, tuy nhiên, chỉ một số ít trong số các biến thể của *RYR1* được chứng minh là gây bệnh. Chính vì vậy, hội *TTNAT* châu Âu (EMHG) đã thiết lập một bộ tiêu chí đối với các biến thể di truyền liên quan đến *TTNAT* được đưa vào chẩn đoán di truyền cho *TTNAT*. Kết quả là chỉ có 34 biến thể được đưa vào chẩn đoán trong 189 biến thể được báo cáo (www.emhg.org) [8,21,22].

Trong một nghiên cứu của Miller và cộng sự trên 770 gia đình được xác nhận nhạy cảm với *TTNAT* tại Anh thông qua đánh giá IVCT dương tính. Các mẫu DNA được cung cấp từ ít nhất một thành viên trong 697 gia đình. Các biến thể *RYR1* có liên quan đến *TTNAT* đã được xác định thông

qua giải trình tự gen thế hệ mới trong 25 gia đình. Ngoài 31 biến thể trước đó đã được sử dụng trong chẩn đoán *TTNAT* (www.emhg.org), hơn 29 trong 147 biến thể *RYR1* có khả năng gây bệnh được tìm thấy trong ít nhất một gia đình (Bảng 4). Trong đó, 25 biến thể được đề xuất sử dụng trong chẩn đoán di truyền. Tất cả các biến thể này được tìm thấy ở trạng thái dị hợp tử ngoại trừ p.Arg3772Gln [8]. Thêm vào đó, nghiên cứu của Merrit và cộng sự đã công bố thêm 5 biến thể khác (p.Arg2336His, p.Arg2355Trp, p.Glu3014Lys, p.Gly3990Val và p.Val4849Ile) được sử dụng trong chẩn đoán di truyền xác định nhạy cảm với *TTNAT* [21]. Trong nghiên cứu mới công bố năm 2019, nhóm nhà khoa học tại Đại học Quốc gia Hà Nội đã chỉ ra vai trò của đa hình c.7048G>A (p.Ala2350Thr) gen *RYR1* trên một ca lâm sàng tăng thân nhiệt ác tính sau phẫu thuật thay van tim [23].

4.2. Gene *CACNA1S*

CACNA1S là gen thứ hai có đa hình gây bệnh liên quan đến nhạy cảm *TTNAT*. Đây là gen nằm trên nhiễm sắc thể 1q [5], mã hóa tiểu đơn vị alpha – 1S (CA_v1.1) của thụ thể dihydropyridine (DHPR) nằm trên hệ thống ống T. Tiểu đơn vị alpha – 1S tạo thành kênh ion, chứa vị trí liên kết với phối tử và các miền phân tử tương tác với các tiểu đơn vị khác, đóng vai trò rất quan trọng đối với cảm biến điện thế dẫn đến giải phóng Ca^{2+} [7,24]. Khoảng 1% các trường hợp *TTNAT* được báo cáo

mang đột biến về gen *CACNAIS*. Hiện tại, sáu đột biến *CACNAIS* có ý nghĩa lâm sàng liên quan với *TTNAT* đã được xác định (Bảng 5). Ngoài ra, còn

các biến thể *CACNAIS* khác có thể đơn độc hoặc kết hợp với các gen khác gây ảnh hưởng đến cân bằng nội môi, liên quan đến *TTNAT* [9].

Bảng 4. Các biến thể *RYR1* xuất hiện hơn 1 lần trong 770 gia đình nghiên cứu ở Anh [8].

Thay đổi nucleotide	Thay đổi amino acid	Số gia đình	Giá trị P
c.479A>G	p.Glu160Gly	2	$<1 \times 10^{-7}$
c.529C>T	p.Arg177Cys	10	$<1 \times 10^{-7}$
c.641C>T	p.Thr214Met	4	$<1 \times 10^{-7}$
c.1202G>T	p.Arg401His	2	$<1 \times 10^{-7}$
c.1598G>A	p.Arg533His	2	$<1 \times 10^{-7}$
c.1615T>G	p.Phe539Val	2	$<1 \times 10^{-7}$
c.3166G>C	p.Asp1056His	2	0.0012
c.4763C>T	p.Pro1588Leu	2	0.0061
c.5024T>C	p.Leu1675Pro	3	$<1 \times 10^{-7}$
c.5183C>T	p.Ser1728Phe	8	$<1 \times 10^{-7}$
c.6612C>G	p.His2204Gln	5	$<1 \times 10^{-7}$
c.6961A>G	p.Ile2321Val	3	0.031
c.7084G>A	p.Glu2362Lys	2	$<1 \times 10^{-7}$
c.7089C>G	p.Cys2363Trp	2	$<1 \times 10^{-7}$
c.7090T>G	p.Phe2364Val	2	$<1 \times 10^{-7}$
c.7291G>T	p. Asp2431Tyr	3	$<1 \times 10^{-7}$
c.7879G>A	p.Val2627Met	5	$<1 \times 10^{-7}$
c.8026C>T	p.Arg2676Trp	3	$<1 \times 10^{-7}$
c.9152G>A	p.Arg3051His	2	0.048
c.10252A>G	p.Asn3418Asp	2	$<1 \times 10^{-7}$
c.11708G>A	p.Arg3903Gln	2	$<1 \times 10^{-7}$
c.11315G>A	p.Arg3772Gln	7 (2 đồng hợp tử)	$<1 \times 10^{-7}$
c.11958C>G	p.Asp3986Glu	6	$<1 \times 10^{-7}$
c.12149C>A	p.Ser4050Tyr	2	$<1 \times 10^{-7}$
c.12700G>T	p.Val4234Leu	5	$<1 \times 10^{-7}$
c.14210G>A	p.Arg4737Gln	7	$<1 \times 10^{-7}$
c.14471T>C	p.Leu4824Pro	3	$<1 \times 10^{-7}$
c.14678G>A	p.Arg4893Gln	3	$<1 \times 10^{-7}$
c.14918C>T	p.Pro4973Leu	3	$<1 \times 10^{-7}$

Dữ liệu hệ gen dược lý PharmGKB đã chỉ định mức độ 3 về khả năng gây *TTNAT* cho rs1800559 (p.Arg1086His) sau khi sử dụng thuốc gây mê đường hô hấp và succinylcholine

[9,25]. Monnier và cộng sự đã chỉ ra biến thể p.Arg1086His trong gen *CACNAIS* có liên quan đến *TTNAT*. Nghiên cứu này được tiến hành trên một gia đình người Pháp gồm 12 cá nhân được

chẩn đoán nhạy cảm với *TTNAT* và 6 người bình thường [26]. Trong một nghiên cứu ở Bắc Mỹ trên 154 người bình thường và 112 người nhạy cảm với *TTNAT*, đột biến p.Arg1086His không xuất hiện ở nhóm người bình thường và được tìm thấy ở 2 cá thể có quan hệ huyết thống trong nhóm *TTNAT* [27]. PharmGKB cũng chỉ ra bằng chứng gây bệnh cấp độ 3 của rs772226819 (p.Arg174Trp) liên quan đến việc sử dụng halothane hoặc succinylcholine [9]. Đột biến p.Arg174Trp được xác định có liên quan đến *TTNAT* bởi Carpenter và cộng sự khi tiến hành nghiên cứu trên 50 bệnh nhân *TTNAT*. Sự biến đổi p.Arg174Trp đã gây ra sự thay đổi điện tích của axit amin thành dạng không phân cực. Axit amin này nằm trong miền phân đoạn S4 của dyhydropyridine, do đó sự thay đổi điện tích làm

thay đổi cơ chế cảm biến điện thế, dẫn đến phá vỡ sự cân bằng canxi nội bào [5]. Mặc dù không được chú thích trong PharmGKB, p.Arg1086Cys và p.Arg1086Ser đột biến (rs80338782) có thể liên quan đến *TTNAT*. Toppin và cộng sự đã báo cáo trường hợp của một bệnh nhân *TTNAT* có kiểu gen đồng hợp tử đột biến p.Arg1086Ser [28]. Nhiều nghiên cứu đã cung cấp các bằng chứng về mối liên quan giữa các biến thể gen *CACNAIS* với *TTNAT* khi sử dụng thuốc gây mê đường hô hấp hoặc thuốc succinylcholine. Dựa trên những thông tin này, việc sử dụng thuốc gây mê halogen và/hoặc succinylcholine chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc cảm với *TTNAT* mang bất kỳ đột biến nào trong sáu đột biến *CACNAIS* gây bệnh (Bảng 5) [9].

Bảng 5. Các biến thể của *CACNAIS* có ý nghĩa lâm sàng đối với bệnh *TTNAT* [9].

Biến thể trên protein	Biến thể trên cDNA mã <i>CACNAIS</i>	Vị trí	Đa hình đơn nucleotide (tần số alen đột biến)	Tác động của alen đột biến.
p.Arg174Trp	c.520C>T (CGG>TGG)	Phân đoạn cảm biến điện thế IS4	rs772226819 (chưa biết)	Alen T trội hoàn toàn và gây bệnh so với Alen C.
p.Arg1086Cys	c.3256C>T (CGT>TGT CGC>TGC)	Vùng nội bào liên kết vùng III và IV	rs80338782 (0.0002)	Alen T trên sợi mã hóa có thể là tác nhân gây bệnh so với Alen C.
p.Arg1086Ser	c.3256C>A (CGT>AGT CGC>AGC)	Vùng nội bào liên kết vùng III và IV	rs80338782 (0.0002)	Alen A trên sợi mã hóa là trội hoàn toàn và gây bệnh so với Alen C.
p.Arg1086His	c.3257G>A (CGC>CAC CGU>CAU)	Vùng nội bào liên kết vùng III và IV	rs1800559 (chưa biết)	Alen A trên sợi mã hóa là trội hoàn toàn và gây bệnh so với Alen G.
p.Arg1086Leu	c.3257G>T (CGT > CTT CGC>CTC CGA>CTA CGG>CTG)	Vùng nội bào liên kết vùng III và IV	rs1800559 (chưa biết)	Alen T trên sợi mã hóa là trội hoàn toàn và gây bệnh so với Alen G.
p.Thr1354Ser	c.4060A>T (ACA>AGT)	Vùng ngoại bào IV S5- vùng lõi S6	rs145910245 (0.00080)	Alen T trên sợi mã hóa có thể là tác nhân gây bệnh so với Alen A; biến thể Alen T lành tính trong mắt cân bằng liên kết với một biến thể gây bệnh không bị phát hiện.

4.3 Gen *STAC3*

Horstick và cộng sự đã chỉ ra một đột biến ở gen *STAC3* (p.Trp284Ser) là cơ sở di truyền của bệnh nhược cơ (Native American myopathy) của người Mỹ bản địa và liên quan với tính nhạy cảm *TTNAT* [7, 29]. Bệnh nhược cơ là một rối loạn tự phát đặc trưng bởi yếu cơ bẩm sinh, chậm phát triển vận động, mất cảm với *TTNAT*, co rút nhiều khớp và các đặc điểm bất thường trên

khuôn mặt như vòm miệng, khuôn mặt dài và hẹp [30]. Hoạt động bình thường của protein chứa SH3 và miền giàu cysteine 3 mã hóa bởi gen *STAC3* là cần thiết cho sự phối hợp hiệu quả của thụ thể dihydropyridine và thụ thể ryanodine [7, 10]. Gần đây, các nhà nghiên cứu đã chứng minh rằng *STAC3* tương tác với vùng $Ca_v1.1$ II-III của thụ thể DHP [25,28,31,32], có vai trò quan trọng đối với liên kết với *RYR1* và với ECC [33,34].

Bảng 6. Các biến thể của *STAC3* có ý nghĩa lâm sàng đối với bệnh *TTNAT*.

Biến thể trên protein	Biến thể trên cDNA mã <i>CACNA1S</i>	Đa hình đơn	Tác động của alen đột biến
p.Trp284Ser	c.851G>C	rs140291094	Đột biến nhầm nghĩa, tác động tới kênh canxi liên quan tới bệnh lý <i>TTNAT</i> và bệnh cơ tim bẩm sinh.
p.Lys288Ter	c.862A>T	rs371720347	Đột biến vô nghĩa làm biến đổi vùng SH3 thứ nhất của protein <i>STAC3</i> ở bệnh nhân cơ tim bẩm sinh.
-	c.432+4A>T	rs751033943	Xảy ra ở vùng cắt nối trên intron 4 trên gen tạo ra sản phẩm mRNA bất thường, qua đó tạo ra protein bất thường liên quan tới bệnh cơ tim bẩm sinh.
p.Leu255fs	c.761_762delCTCT	rs773050511	Đột biến xóa một vài nucleotide dẫn tới ảnh hưởng cấu trúc <i>STAC3</i> trong bệnh <i>TTNAT</i> và bệnh cơ tim.
Ile333-Val334-Val335-Gln336	c.997-1G>T	-	Xảy ra ở exon 12 của gen ảnh hưởng vùng SH3 thứ hai của protein <i>STAC3</i> và tới hoạt động của kênh canxi liên quan tới bệnh lý <i>TTNAT</i> và bệnh cơ tim bẩm sinh.

Nghiên cứu của Zaharieva và cộng sự trên 18 bệnh nhân mang biến thể p.Trp284Ser từ 12 gia đình gốc Phi, Trung Đông, Afro-Caribbean, Comorian và Nam Mỹ báo cáo phản ứng *TTNAT* với thuốc gây mê ở 10 bệnh nhân sau khi gây mê toàn thân. Giải trình tự toàn bộ exon cho thấy xuất hiện phức hợp đột biến c.851G>C và c.997-1G>T [10]. Đa hình c.851G>C dẫn đến thay thế axit amin Tryptophan (Trp) ở vị trí 284 bằng Serine (Ser). Trp284 nằm trong miền SH3 của *STAC3*, nơi chứa vị trí liên kết đóng vai trò trung

gian cho sự hình thành phức hợp protein [10,35]. Vùng liên kết này nằm trong vùng kỵ nước chứa các axit amin có vòng thơm. Các axit amin này đóng vai trò quan trọng trong liên kết với các axit amin của SH3 [36]. Nghiên cứu của Zaharieva và cộng sự chỉ ra Trp284Ser không làm phá vỡ cấu trúc protein *STAC3* nhưng có thể làm suy yếu hoạt tính của protein. Tương tự, c.997-1G>T dẫn đến mất bốn axit amin Ile333-Val334-Val335-Gln336 trong miền SH3 thứ 2 của *STAC3*, làm ảnh hưởng đến cấu trúc của miền

SH3 thứ 2 và cấu trúc của protein STAC3. Các nghiên cứu ở bệnh nhân là người Mỹ bản địa cũng như trên các quốc gia khác đã chứng minh bệnh nhược cơ bẩm sinh liên quan đến gen *STAC3*. Chính vì vậy, phân tích gen *STAC3* nên được đưa vào công việc chẩn đoán bệnh nhân thuộc bất kỳ dân tộc nào có biểu hiện bệnh cơ bẩm sinh, đặc biệt nếu có báo cáo về tiền sử *TTNAT* [10]. Các đột biến chủ yếu của gen *STAC3* liên quan tới cơ chế bệnh sinh *TTNAT* và bệnh cơ tim bẩm sinh được tổng hợp trong Bảng 6.

5. Kết luận

Tổng quan này cung cấp một cái nhìn tổng thể về phản ứng *TTNAT* và các gen liên quan đến phản ứng này. Từ đó làm cơ sở trong chẩn đoán và điều trị tình trạng mất cảm với *TTNAT*. Gần đây, ca lâm sàng đầu tiên về phản ứng *TTNAT* ở Việt Nam được phát hiện và điều trị tại Bệnh viện E. Điều đó đã chứng tỏ *TTNAT* là một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng đối với những người nhạy cảm với thuốc gây mê đường hô hấp. Mặc dù tỉ lệ tử vong đã giảm đáng kể trong những năm qua nhưng cần cảnh giác trong phẫu thuật gây mê toàn thân bằng thuốc gây mê đường hô hấp để có biện pháp ứng phó và điều trị kịp thời.

Lời cảm ơn

Trân trọng cảm ơn ĐHQGHN đã tài trợ kinh phí đề tài mã số QG.18.60 cho nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

- [1] G. Torri, Inhalation anesthetics: a review, *Minerva Anesthesiologica* 76 (2010) 215–228.
- [2] N. Kassiri, S. Ardehali, F. Rashidi, S. Hashemian, Inhalational anesthetics agents: The pharmacokinetic, pharmacodynamics, and their effects on human body, *Biomed. Biotechnol. Res. J. BBRJ* 2 (2018) 173. https://doi.org/10.4103/bbrj.bbrj_6618.
- [3] H. Rosenberg, N. Sambuughin, S. Riazi, R. Dirksen, Malignant Hyperthermia Susceptibility, in: M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J. Bean, K. Stephens, A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*, University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 1993–2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1146/> (accessed February 2, 2020).
- [4] H. Rosenberg, N. Pollock, A. Schiemann, T. Bulger, K. Stowell, Malignant hyperthermia: a review, *Orphanet J. Rare Dis* 10 (2015) 93. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0310-1>.
- [5] D. Carpenter, C. Ringrose, V. Leo, A. Morris, R.L. Robinson, P.J. Halsall, P.M. Hopkins, M.-A. Shaw, The role of *CACNA1S* in predisposition to malignant hyperthermia, *BMC Med. Genet* 10 (2009) 104. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-104>.
- [6] S. Riazi, N. Kraeva, P.M. Hopkins, Updated guide for the management of malignant hyperthermia, *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth* 65 (2018) 709–721. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1108-0>.
- [7] S. Riazi, N. Kraeva, P.M. Hopkins, Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era: New Perspectives on an Old Concept, *Anesthesiology* 128 (2018) 168–180. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001878>.
- [8] [D.M. Miller, C. Daly, E.M. Aboelsaod, L. Gardner, S.J. Hobson, K. Riasat, S. Shepherd, R.L. Robinson, J.G. Bilmen, P.K. Gupta, M.-A. Shaw, P.M. Hopkins, Genetic epidemiology of malignant hyperthermia in the UK, *BJA Br. J. Anaesth* 121 (2018) 944–952. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.06.028>.
- [9] T.A. Beam, E.F. Loudermilk, D.F. Kisor, Pharmacogenetics and pathophysiology of *CACNA1S* mutations in malignant hyperthermia, *Physiol. Genomics* 49 (2017) 81–87. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00126.2016>.
- [10] I.T. Zaharieva, A. Sarkozy, P. Munot, A. Manzur, G. O’Grady, J. Rendu, E. Malfatti, H. Amthor, L. Servais, J.A. Urtizberea, O.A. Neto, E. Zanoteli, S. Donkervoort, J. Taylor, J. Dixon, G. Poke, A.R. Foley, C. Holmes, G. Williams, M. Holder, S. Yum, L. Medne, S. Quijano-Roy, N.B. Romero, J. Fauré, L. Feng, L. Bastaki, M.R. Davis, R. Phadke, C.A. Sewry, C.G. Bönnemann, H. Jungbluth, C. Bachmann, S. Treves, F. Muntoni, *STAC3* variants cause a congenital myopathy with distinctive dysmorphic features and malignant hyperthermia susceptibility, *Hum. Mutat* 39 (2018) 1980–1994. <https://doi.org/10.1002/humu.23635>.
- [11] A.F. Dulhunty, The voltage-activation of contraction in skeletal muscle, *Prog. Biophys. Mol. Biol* 57 (1992) 181–223. [https://doi.org/10.1016/0079-6107\(92\)90024-Z](https://doi.org/10.1016/0079-6107(92)90024-Z).
- [12] C. Franzini-Armstrong, A.O. Jorgensen, Structure and Development of E-C Coupling Units in Skeletal Muscle, *Annu. Rev. Physiol* 56 (1994) 509–534. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.56.030194.002453>.

- [13] D.H. MacLennan, M. Abu-Abed, C. Kang, Structure-function relationships in Ca(2+) cycling proteins, *J. Mol. Cell. Cardiol* 34 (2002) 897–918. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2002.2031>.
- [14] H. Rosenberg, M. Davis, D. James, N. Pollock, K. Stowell, Malignant hyperthermia, *Orphanet J. Rare Dis* 2 (2007) 21. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-21>.
- [15] S.M. Karan, F. Crawl, S.M. Muldoon, Malignant hyperthermia masked by capnographic monitoring, *Anesth. Analg* 78 (1994) 590–592. <https://doi.org/10.1213/00000539-199403000-00029>.
- [16] M.G. Larach, G.A. Gronert, G.C. Allen, B.W. Bandom, E.B. Lehman, Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006, *Anesth. Analg* 110 (2010) 498–507. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c6b9b2>.
- [17] M.G. Larach, A.R. Localio, G.C. Allen, M.A. Denborough, F.R. Ellis, G.A. Gronert, R.F. Kaplan, S.M. Muldoon, T.E. Nelson, H. Ording, H. Rosenberg, B.E. Waud, D.J. Wedel, A Clinical Grading Scale to Predict Malignant Hyperthermia Susceptibility, *Anesthesiology* 80 (1994) 771–779. <https://doi.org/10.1097/0000542-199404000-00008>.
- [18] D. Schneiderbanger, S. Johannsen, N. Roewer, F. Schuster, Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment, *Ther. Clin. Risk Manag* 10 (2014) 355–362. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S47632>.
- [19] R. Robinson, D. Carpenter, M.-A. Shaw, J. Halsall, P. Hopkins, Mutations in RYR1 in malignant hyperthermia and central core disease, *Hum. Mutat* 27 (2006) 977–989. <https://doi.org/10.1002/humu.20356>.
- [20] M.L. Alvarellos, R.M. Krauss, R.A. Wilke, R.B. Altman, T.E. Klein, PharmGKB summary: very important pharmacogene information for RYR1, *Pharmacogenet. Genomics* 26 (2016) 138–144. <https://doi.org/10.1097/FPC.000000000000198>.
- [21] A. Merritt, P. Booms, M.-A. Shaw, D.M. Miller, C. Daly, J.G. Bilmen, K.M. Stowell, P.D. Allen, D.S. Steele, P.M. Hopkins, Assessing the pathogenicity of RYR1 variants in malignant hyperthermia, *BJA Br. J. Anaesth* 118 (2017) 533–543. <https://doi.org/10.1093/bja/aex042>.
- [22] P.M. Hopkins, H. Rüffert, M.M. Snoeck, T. Girard, K.P.E. Glahn, F.R. Ellis, C.R. Müller, A. Urwyler, European Malignant Hyperthermia Group, European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility, *Br. J. Anaesth* 115 (2015) 531–539. <https://doi.org/10.1093/bja/aev225>.
- [23] N.T. Thuy, L.N. Thanh, N.T.T. Mau, N.H. Hoang, N.T.K. Lien, D.D. Long, N.T. Binh, D.A. Tien, N.C. Huu, N.T. Hieu, P.T.H. Nhung, V.T. Thom, Whole exome sequencing revealed a pathogenic variant in a gene related to malignant hyperthermia in a Vietnamese cardiac surgical patient: A case report, *Ann. Med. Surg* 48 (2019) 88–90. <https://doi.org/10.1016/j.jamsu.2019.10.030>.
- [24] B. Neuhuber, U. Gerster, F. Döring, H. Glossmann, T. Tanabe, B.E. Flucher, Association of calcium channel $\alpha 1S$ and $\beta 1a$ subunits is required for the targeting of $\beta 1a$ but not of $\alpha 1S$ into skeletal muscle triads, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 95 (1998) 5015–5020. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.9.5015>.
- [25] M. Whirl-Carrillo, E.M. McDonagh, J.M. Hebert, L. Gong, K. Sangkuhl, C.F. Thorn, R.B. Altman, T.E. Klein, Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine, *Clin. Pharmacol. Ther* 92 (2012) 414–417. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.96>.
- [26] N. Monnier, V. Procaccio, P. Stieglitz, J. Lunardi, Malignant-hyperthermia susceptibility is associated with a mutation of the alpha 1-subunit of the human dihydropyridine-sensitive L-type voltage-dependent calcium-channel receptor in skeletal muscle, *Am. J. Hum. Genet* 60 (1997) 1316–1325. <https://doi.org/10.1086/515454>.
- [27] S.L. Stewart, K. Hogan, H. Rosenberg, J.E. Fletcher, Identification of the Arg1086His mutation in the alpha subunit of the voltage-dependent calcium channel (CACNA1S) in a North American family with malignant hyperthermia, *Clin. Genet* 59 (2001) 178–184. <https://doi.org/10.1034/j.1399.0004.2001.590306.x>.
- [28] P.J. Toppin, T.T. Chandy, A. Ghanekar, N. Kraeva, W.S. Beattie, S. Riazi, A report of fulminant malignant hyperthermia in a patient with a novel mutation of the CACNA1S gene, *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth* 57 (2010) 689–693. <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9314-4>.
- [29] E.J. Horstick, J.W. Linsley, J.J. Dowling, M.A. Hauser, K.K. McDonald, A. Ashley-Koch, L. Saint-Amant, A. Satish, W.W. Cui, W. Zhou, S.M. Sprague, D.S. Stamm, C.M. Powell, M.C. Speer, C. Franzini-Armstrong, H. Hirata, J.Y. Kuwada, Stac3 is a component of the excitation-contraction coupling machinery and mutated in Native American myopathy, *Nat. Commun* 4 (2013) 1952. <https://doi.org/10.1038/ncomms2952>.
- [30] D.S. Stamm, A.S. Aylsworth, J.M. Stajich, S.G. Kahler, L.B. Thorne, M.C. Speer, C.M. Powell, Native American myopathy: Congenital myopathy with cleft palate, skeletal anomalies, and susceptibility to malignant hyperthermia, *Am. J. Med. Genet. A* 146A (2008) 1832–1841. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32370>.
- [31] A. Polster, B.R. Nelson, S. Papadopoulos, E.N. Olson, K.G. Beam, Stac proteins associate with the critical domain for excitation–contraction coupling in the II–

- III loop of CaV1.1, *J. Gen. Physiol* 150 (2018) 613–624. <https://doi.org/10.1085/jgp.201711917>.
- [32] S.M. Wong King Yuen, M. Campiglio, C.-C. Tung, B.E. Flucher, F. Van Petegem, Structural insights into binding of STAC proteins to voltage-gated calcium channels, *Proc. Natl. Acad. Sci* 114 (2017) E9520–E9528. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708852114>.
- [33] M. Grabner, R.T. Dirksen, N. Suda, K.G. Beam, The II-III loop of the skeletal muscle dihydropyridine receptor is responsible for the Bi-directional coupling with the ryanodine receptor, *J. Biol. Chem* 274 (1999) 21913–21919. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.21913>.
- [34] J. Nakai, T. Tanabe, T. Konno, B. Adams, K.G. Beam, Localization in the II-III loop of the dihydropyridine receptor of a sequence critical for excitation-contraction coupling, *J. Biol. Chem* 273 (1998) 24983–24986. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.39.24983>.
- [35] C.J. Morton, I.D. Campbell, SH3 domains. Molecular Velcro, *Curr. Biol. CB* 4 (1994) 615–617. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(00\)00134-2](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(00)00134-2).
- [36] A. Zafra-Ruano, I. Luque, Interfacial water molecules in SH3 interactions: Getting the full picture on polyproline recognition by protein-protein interaction domains, *FEBS Lett* 586 (2012) 2619–2630. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.04.057>.